

➔ Amlodipine : les preuves en prévention primaire du risque cardiovasculaire

- ✓ Mesures de la PA : quelle mesure est la plus pertinente?
Impacts des traitements sur la pression centrale
- ✓ Données concernant l'impact de l'amlodipine et l'atorvastatine sur l'EIM
- ✓ Cas clinique : évaluation, diagnostic et prise en charge de l'HTA à risque



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Amlodipine : les preuves en prévention primaire du risque cardiovasculaire

Depuis leur première utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) dans le début des années 1980, les antagonistes calciques font partie des molécules les plus utilisées dans ce domaine, en France et dans le monde.

Les premières molécules disponibles avaient une durée d'action brève obligeant à plusieurs prises quotidiennes, et un important travail de recherche pharmacologique a été entrepris pour aboutir au développement de formes d'action prolongée :

- soit par la synthèse de molécules garantes en elles-mêmes d'une action prolongée, ce fut le cas de l'amlodipine dont l'AMM a été obtenue en France en 1990 avec une commercialisation effective en 1992,
- soit par la mise au point de formes galéniques permettant de prolonger la durée d'action de molécules à effet bref, notamment par un travail sur l'enveloppe du principe actif, ce fut le cas du vérapamil, de la nifédipine et du diltiazem.

L'amlodipine n'a donc été évaluée dans le traitement de l'HTA qu'à partir des années 1990, et donc pour des raisons chronologiques dans des essais effectués sans groupe placebo mais contre des comparateurs actifs : diurétique, antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ou bêtabloquant. Les principaux essais ayant permis d'évaluer la

Les modalités de la prévention primaire cardiovasculaire en France sont aujourd'hui marquées par la mise à disposition d'une association fixe de deux molécules appartenant à deux groupes thérapeutiques différents : un anti-hypertenseur et un hypocholestérolémiant, qui seront ici un antagoniste calcique, l'amlodipine, et une statine, l'atorvastatine.

Il a donc paru utile de proposer une brève revue de la littérature sur le bénéfice démontré de chacun des composants de cette association dans la prévention primaire des événements cardiovasculaires. Ce premier article est consacré à l'amlodipine, un second concernera l'atorvastatine.

place de l'amlodipine dans la prise en charge de l'HTA ont été : l'étude ALLHAT, initiée dès 1993 ; l'étude VALUE et l'étude ASCOT BPLA.

Il est à noter que ces trois essais par leur dimension peuvent être qualifiés de majeurs, et ils ont fait de l'amlodipine l'antagoniste calcique dont le niveau de preuves cliniques est aujourd'hui le plus important et le mieux validé.

■ L'ETUDE ALLHAT

1. – Méthode

L'étude ALLHAT a été un essai multicentrique, randomisé, conduit en double aveugle, dans 623 centres répartis aux Etats-Unis et au Canada, ayant eu pour objectif d'évaluer les effets de trois

classes antihypertensives différentes par rapport à un diurétique. Cette étude a comparé à la chlortalidone, un antagoniste calcique, l'amlodipine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le lisinopril et un alphabloquant, la doxazosine dans la prévention du risque de mortalité coronaire et d'infarctus du myocarde non fatal chez des hypertendus.

L'essai a été construit comme un essai de supériorité de chacune des trois classes évaluées par rapport à la chlortalidone. Dans cet article, nous ne prendrons en compte que la comparaison de deux groupes, celui ayant reçu l'amlodipine (soit 9048 patients) et celui ayant reçu la chlortalidone (soit 15 255 patients). Le plus grand nombre de patients du groupe chlortalidone est expliqué par le fait que ce diurétique est le comparateur commun de l'amlodipine, du lisinopril et de la doxazosine, toutes les comparaisons se faisant deux à deux.

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 55 ans, avoir une HTA (définie par une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg) et avoir au moins un autre facteur de risque de maladie coronaire (antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ou une autre maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose, hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme ou à l'échocardiogramme, diabète de type 2, tabagisme et/ou HDL-cholestérol bas).

Le critère de jugement principal était la survenue d'un décès coronaire ou d'un infarctus du myocarde non fatal. Les quatre critères de jugement secondaires étaient représentés par :

- la mortalité totale ;
- un accident vasculaire cérébral,
- une pathologie coronaire (le critère de jugement primaire + revascularisation + angor avec hospitalisation),
- une maladie cardiovasculaire (pathologie coronarienne, accident vasculaire cérébral, angor sans hospitalisation, décompensation cardiaque et atteinte artérielle périphérique).

2. – Résultats

L'âge moyen des patients inclus était de 67 ans, 47 % étaient des femmes, 35 % des Noirs améri-

cains et 36 % avaient un diabète de type 2. La pression artérielle (PA) initiale était en moyenne de 146 mmHg pour la systolique et de 84 mmHg pour la diastolique, 90 % des patients étaient déjà traités pour leur HTA.

Le suivi moyen a été de 4,9 ans et, à son terme, le traitement évalué était encore pris par 80,5 % des patients du groupe chlortalidone et 80,4 % des patients du groupe amlodipine. Il est à noter que 13,2 % des patients du groupe chlortalidone ont reçu en plus un antagoniste calcique ou un IEC et 16,6 % des sujets du groupe amlodipine ont reçu un diurétique. Un traitement additionnel a été nécessaire chez 40,7 % des patients du groupe chlortalidone et chez 39,5 % des patients du groupe amlodipine.

En moyenne, et par rapport au groupe sous chlortalidone, la pression artérielle systolique (PAS) a été plus élevée de 0,8 mmHg ($p = 0,03$) et la pression artérielle diastolique (PAD) plus basse de 0,8 mmHg dans le groupe amlodipine.

Les résultats de cette étude (*tableau 1*) ne montrent pas de différence significative entre le groupe ayant reçu la chlortalidone et celui ayant reçu l'amlodipine en ce qui concerne la survenue d'un événement du critère principal (RR = 0,98 ; IC 95 % : 0,90-1,07) ou d'un événement des quatre principaux critères secondaires.

3. – En pratique

L'étude ALLHAT a donc démontré que l'amlodipine est un traitement aussi sûr qu'un diurétique pour prévenir le risque d'infarctus fatal ou non, et le risque d'AVC chez les hypertendus.

Plus encore, dans le contexte de la controverse sur les antagonistes calciques apparue en 1995, l'étude ALLHAT a eu une importance particulière du fait du très grand nombre de patients inclus (24 303 pour les seuls groupes chlortalidone et amlodipine) et de sa méthode. En effet, le nombre de patients inclus dans cette seule étude est proche de celui de nombreuses méta-analyses, et son protocole garantit une homogénéité des patients, ce qui n'est pas le cas des méta-analyses où persistent souvent des différences inévitables entre les populations sélection-

Critères	Chlortalidone (n = 15 255)	Amlodipine (n = 9 048)	Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
Décès coronaires ou IDM non fatal	1 362 (11,5 %)	798 (11,3 %)	0,98	0,90-1,07	0,65
Mortalité totale	2 203 (17,3 %)	1 256 (16,8 %)	0,96	0,89-1,02	0,20
Événements coronaires	2 451 (19,9 %)	1 466 (20,8 %)	1,00	0,94-1,07	0,97
AVC	675 (5,6 %)	377 (5,4 %)	0,93	0,82-1,06	0,28
Maladie cardiovasculaire	3 941 (30,9 %)	2 431 (32,0 %)	1,04	0,99-1,09	0,12
Insuffisance cardiaque congestive	870	706	1,38	1,25-1,52	< 0,001
Revascularisation coronaire	1 113	725	1,09	1,00-1,20	0,06
Angor	1 567	950	1,02	0,94-1,10	0,42
Maladie artérielle périphérique	510	265	0,87	0,75-1,10	0,06

Tableau 1 : Résultats de l'étude ALLHAT portant sur l'évaluation de l'amlodipine vs la chlortalidone.

nées, les molécules prises en compte et les modifications des chiffres de pression artérielle.

■ L'ETUDE VALUE

1. – Méthode

L'étude VALUE a été un essai thérapeutique contrôlé, prospectif, multicentrique international, effectué en double aveugle et comparant deux traitements actifs chez des patients hypertendus. Son objectif était d'évaluer si, à baisse de PA équivalente, un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, le valsartan, est supérieur à un antagoniste calcique, l'amlodipine, pour réduire la fréquence des infarctus du myocarde, des insuffisances cardiaques et des décès cardiaques.

Pour être inclus dans cet essai, les patients devaient être âgés d'au moins 50 ans et avoir une HTA, traitée ou non, associée à plusieurs facteurs de risque (dont le nombre nécessaire pour l'inclusion dépendait de l'âge et du sexe) ou à une maladie cardiovasculaire établie. Les facteurs de risque pris en compte étaient le sexe masculin, un diabète, un tabagisme en cours, une hypercholestérolémie, une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme, une protéinurie à la bandelette et une élévation de la créatininémie entre 150 et 265 $\mu\text{mol/L}$.

Les patients recevant déjà un traitement pour leur HTA devaient l'interrompre pour être d'em-

blée randomisés dans un des deux groupes de l'étude afin de recevoir un des deux traitements à l'étude, sans phase placebo ou sans autre traitement préalable.

Deux stratégies thérapeutiques à plusieurs paliers ont été comparées, chaque palier devant être franchi dans un délai d'un mois si la PA restait supérieure à 140/90 mmHg :

- une stratégie thérapeutique reposait sur le valsartan initié à 80 mg/j, qui pouvait ensuite être augmenté à 160 mg/j, puis être associé à de l'hydrochlorothiazide à 12,5 mg/j, puis à 25 mg/j. En cas de non atteinte de la PA cible, d'autres traitements pouvaient être associés,
- la stratégie thérapeutique comparative reposait sur l'amlodipine initiée à 5 mg/j, qui pouvait ensuite être augmentée à 10 mg/j, puis être associée à de l'hydrochlorothiazide à 12,5 mg/j, puis à 25 mg/j. En cas de non atteinte de la PA cible, d'autres traitements pouvaient être associés.

Le critère primaire évalué était un critère composite comprenant les morts subites présumées d'origine cardiaque, les infarctus du myocarde fatals ou non, les décès pendant ou après revascularisation coronaire, les décès par insuffisance cardiaque, les décès associés à la mise en évidence d'un infarctus du myocarde récent à l'autopsie, une insuffisance cardiaque justifiant l'hospitalisation et les procédures urgentes pour prévenir un infarctus du myocarde. Les critères secondaires étaient les infarctus du myocarde fatals ou non, les insuffisances cardiaques

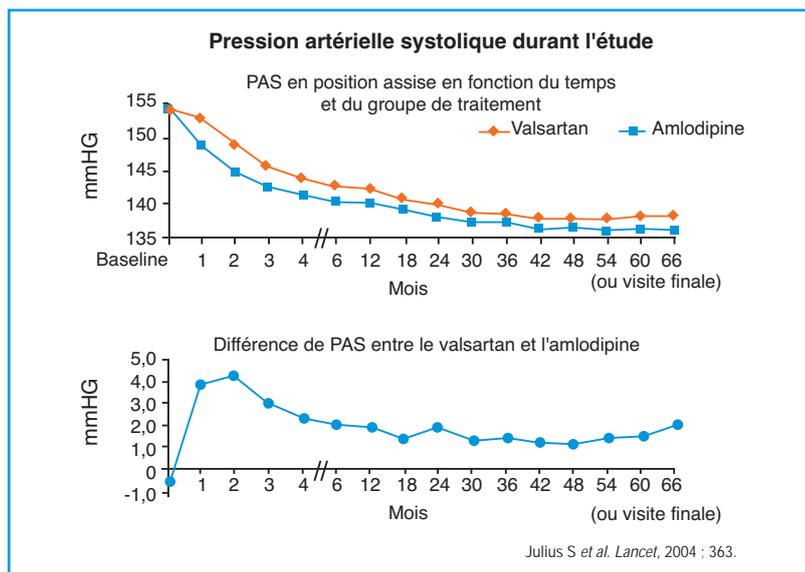


Fig. 1 : Etude VALUE.

fatales ou non, les AVC fatals ou non. L'étude de la mortalité totale et de la survenue de nouveaux cas de diabète (critère OMS 1999) était aussi préspecifiée.

2. – Résultats

Entre septembre 1997 et novembre 1999, 15 313 patients ont été inclus dans 31 pays et 15 245 ont été retenus pour l'analyse des résultats. Ces patients étaient antérieurement traités pour leur HTA dans 92 % des cas, avaient un âge moyen de 67 ans et une HTA à prédominance systolique (154,7/87,5 mmHg). Le suivi moyen a été de 4,2 ans.

Dès le premier mois de suivi, la différence de PA entre les groupes a été de 4,0/2,1 mmHg (fig. 1), en faveur de l'amlodipine. Cette différence a diminué au fil du temps, mais, lors de la dernière visite de contrôle, la PA dans le groupe valsartan était en moyenne à 139,3/79,2 mmHg et à 137,5/77,7 mmHg dans le groupe amlodipine, soit une différence persistante de 1,8 mmHg pour la PAS et de 1,5 mmHg pour la PAD, toujours en faveur de l'amlodipine. Ces résultats correspondant à une diminution moyenne par rapport aux chiffres initiaux de 15,2/8,2 mmHg dans le groupe valsartan et de 17,3/9,9 mmHg dans le groupe amlodipine ($p < 0,0001$).

Les principaux résultats de l'étude VALUE (tableau II) montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne les événements du critère primaire, ce qui n'a donc pas permis de valider l'hypothèse de départ, à savoir la supériorité du valsartan sur l'amlodipine (risque relatif : 1,04 ; $p = 0,49$). Considérant les autres critères évalués, il a été mis en évidence une plus grande incidence des infarctus du myocarde sous valsartan et une moindre incidence de diabète sous valsartan.

Les deux stratégies thérapeutiques ont été globalement bien tolérées. La posologie moyenne quotidienne utilisée du valsartan a été de 151,7 mg et la posologie moyenne d'amlodipine de 8,5 mg. Le

Critères évalués	Groupe amlodipine		Groupe valsartan		Rapport de risque	IC 95 %	p
	n	%	n	%			
Critère primaire	789	10,4	810	10,6	1,04	0,94-1,15	0,49
Mortalité cardiaque	304	4,0	304	4,0	1,01	0,86-1,18	0,90
Morbidité cardiaque	578	7,6	586	7,7	1,02	0,91-1,15	0,71
Infarctus du myocarde*	313	4,1	369	4,8	1,19	1,02-1,38	0,02
Insuffisance cardiaque*	400	5,3	354	4,6	0,89	0,77-1,03	0,12
AVC*	281	3,7	322	4,2	1,15	0,98-1,35	0,08
Décès toutes causes	818	10,8	841	11,0	1,04	0,94-1,14	0,45
Nouveaux cas de diabète	845	16,4	690	13,1	0,77	0,69-0,86	< 0,0001

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; * : fatals et non fatals.

Critère primaire : somme des premières morts subites présumées d'origine cardiaque, infarctus du myocarde fatals ou non, décès pendant ou après revascularisation coronaire, décès par insuffisance cardiaque, décès associés à la mise en évidence d'un infarctus récent du myocarde à l'autopsie, insuffisance cardiaque justifiant l'hospitalisation et procédures urgentes pour prévenir un infarctus du myocarde.

Tableau II : Principaux résultats de l'étude VALUE.

Effets secondaires	Groupe amlodipine (n = 7 576)		Groupe valsartan (n = 7 622)		p
	n	%	n	%	
Cœdèmes périphériques	2 492	32,9	1 135	14,9	< 0,0001
Vertiges	1 083	14,3	1 257	16,5	< 0,0001
Céphalées	947	12,5	1 120	14,7	< 0,0001
Fatigue	674	8,9	739	9,7	0,0750
Diarrhée	515	6,8	670	8,8	< 0,0001
Angor	485	6,4	708	9,3	< 0,0001
Angor sévère	234	3,1	335	4,4	< 0,0001
Autres œdèmes	462	6,1	243	3,2	< 0,0001
Hypokaliémie	469	6,2	266	3,5	< 0,0001
Fibrillation auriculaire	151	2,0	182	2,4	0,1197
Syncope	75	1,0	129	1,7	< 0,0001

Tableau III : Principaux effets secondaires enregistrés dans l'étude VALUE en fonction du groupe de randomisation.

traitement à l'étude a été interrompu chez 11,9 % des patients du groupe valsartan et chez 12,9 % des patients du groupe amlodipine pour effets secondaires. Les principaux effets secondaires constatés dans cette étude sont rapportés dans le **tableau III**.

3. – En pratique

L'étude VALUE a donc montré que le valsartan n'est pas supérieur à l'amlodipine pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les hypertendus à risque cardiovasculaire élevé.

La diminution de pression artérielle sous amlodipine a été plus importante, ce qui explique probablement la diminution significative du risque d'infarctus du myocarde. L'étude VALUE a été effectuée chez des patients âgés en moyenne de 67 ans et, chez ces patients, l'HTA a plus de probabilité de répondre à un antagoniste calcique qu'à un bloqueur d'un système neuro-hormonal, ce qui peut en partie expliquer la différence initiale de chiffres tensionnels constatée ici. L'élément intéressant est que cette différence précoce sur les chiffres tensionnels semble influencer favorablement le pronostic avec une réduction initiale du risque d'AVC qui va s'annuler lorsque la différence de pression artérielle sera moins importante mais avec aussi une différence plus tardive dans le

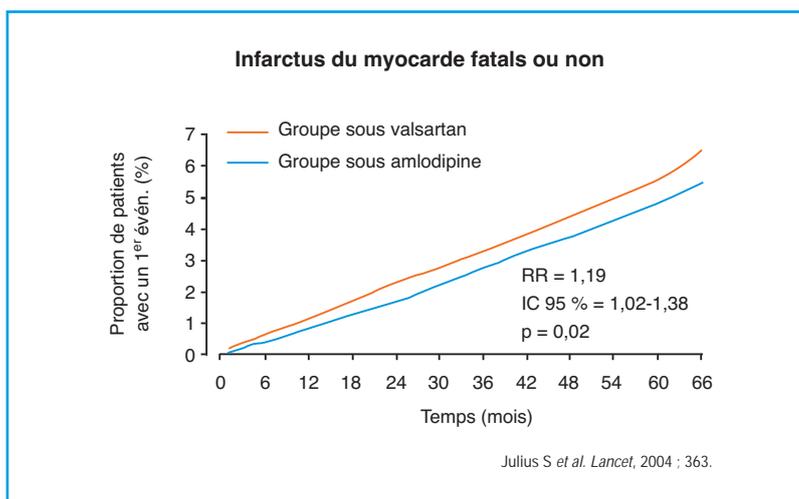


Fig. 2 : Etude VALUE : infarctus du myocarde fatals ou non.

risque d'infarctus du myocarde qui sera significative au terme de l'essai (**fig. 2**).

Les résultats de cette étude sont donc concordants avec deux hypothèses :

- un antagoniste calcique comme l'amlodipine est mieux adapté que les bloqueurs neuro-humoraux comme un ARA 2 à la prise en charge de l'HTA du sujet âgé,
- une diminution de pression artérielle, même modique, même transitoire, pourrait apporter un bénéfice clinique chez des patients à risque cardiovasculaire élevé.

■ L'ÉTUDE ASCOT-BPLA

1. – Méthode

L'étude ASCOT-BPLA a été un essai thérapeutique prospectif, randomisé, conduit en ouvert, avec une évaluation en aveugle des événements (schéma PROBE). Son objectif était d'évaluer les effets respectifs d'une stratégie thérapeutique reposant sur un antagoniste calcique (l'amlodipine) éventuellement associé à un IEC (le perindopril) comparativement à une stratégie reposant sur un bêtabloquant (l'aténolol) éventuellement associé à un diurétique thiazidique (le bendrofluméthiazide) chez des hypertendus à risque cardiovasculaire élevé.

Pour être inclus, les patients devaient avoir un âge compris entre 40 et 79 ans, une HTA non compliquée traitée, non équilibrée (PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg) ou non traitée (PAS \geq 160 mmHg et/ou PAD \geq 100 mmHg) et un risque cardiovasculaire augmenté du fait de la présence d'au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaires parmi lesquels : une HVG, des anomalies ECG spécifiques, un diabète type 2, une artériopathie des membres inférieurs, un antécédent d'AVC ou d'AIT, un sexe masculin, un âge \geq 55 ans, une microalbuminurie ou une protéinurie, un tabagisme, un ratio cholestérol total/HDL-cholestérol \geq 6, un antécédent familial de coronaropathie précoce.

Les principaux critères d'exclusion étaient un antécédent d'infarctus du myocarde ou une coronaropathie traitée, une insuffisance cardiaque, une arythmie non contrôlée, un AVC récent (3 mois) ou une triglycémie \geq 4,5 mmol/L.

Les patients ont été randomisés en 2 groupes définis par les stratégies thérapeutiques évaluées, la gradation des traitements se faisant en fonction de l'atteinte de l'objectif tensionnel (moins de 140/90 mmHg en l'absence de diabète et de 130/80 mmHg en présence d'un diabète) :

- un premier groupe recevait de l'amlodipine (5 puis 10 mg), associé si nécessaire à du perindopril (4 puis 8 mg),
- un second groupe recevait de l'aténolol (50 puis 100 mg), associé si nécessaire à du bendrofluméthiazide (1,25 puis 2,5 mg).

Un alphabloquant (la doxazosine) pouvait ensuite être ajouté pour atteindre l'objectif tensionnel.

Le critère principal de jugement était un critère combiné associant les IDM non mortels et les décès d'origine coronaire. Les critères secondaires étaient la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, les AVC, l'objectif principal sans les infarctus silencieux, les événements coronaires, les événements cardiovasculaires et l'insuffisance cardiaque fatale ou non fatale.

2. – Résultats

Entre février 1998 et mai 2000, 19257 patients ont été inclus dans cet essai dont le suivi moyen a été de 5,4 ans. L'étude a été interrompue avant son terme sur la recommandation du Comité de surveillance en raison d'une diminution significative de 11 % de la mortalité totale ($p < 0,005$) et de 24 % de la mortalité cardiovasculaire ($p = 0,0017$) dans le groupe amlodipine par comparaison au groupe aténolol, alors que le nombre d'événements du critère primaire devant conduire à l'arrêt de l'étude n'était pas encore atteint.

Les deux groupes avaient des caractéristiques initiales comparables : l'âge moyen à l'inclusion était de 63 ans, 77 % étaient des hommes, et la PA initiale était en moyenne de 164/95 mmHg.

A la fin de l'étude, la PA était en moyenne à 136,1/77,4 mmHg dans le groupe amlodipine (\pm perindopril) et à 137,5/79,2 mmHg dans le groupe aténolol (\pm bendrofluméthiazide). La diminution de PA a été plus importante dans le groupe amlodipine (\pm perindopril) que dans le groupe aténolol (\pm bendrofluméthiazide), notamment les 3 premiers mois, avec une diminution moyenne supplémentaire de PAS/PAD de 2,9/1,8 mmHg sur la durée de l'étude.

Les résultats sur les événements cliniques ont montré :

- la survenue de 429 événements du critère primaire dans le groupe amlodipine (\pm perindopril) et de 474 dans le groupe aténolol (\pm bendrofluméthiazide), sans différence significative entre les deux groupes (risque relatif : 0,90 ; $p = 0,1052$),
- une diminution significative de 23 % en valeur relative du risque d'AVC dans le groupe amlodi-

pine ($p = 0,0003$),

- une diminution significative de 16 % en valeur relative du risque d'événements cardiovasculaires dans le groupe amlodipine ($p < 0,0001$),
- une diminution significative de 11 % en valeur relative du risque de mortalité totale dans le groupe amlodipine ($p = 0,025$),
- une diminution significative de 30 % en valeur relative du risque de développement d'un diabète dans le groupe amlodipine ($p < 0,0001$).

Ces résultats ont été homogènes dans les divers sous-groupes analysés.

Concernant la tolérance, 25 % des patients ont arrêté leur traitement en raison d'un effet secondaire, sans différence significative entre les deux groupes, mais une proportion significativement plus importante de patients a arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable grave ($p < 0,0001$) dans le groupe aténolol (\pm bendroflumethiazide).

3. – En pratique

L'étude ASCOT-BPLA a montré qu'une stratégie antihypertensive reposant sur l'amlodipine, éventuellement associée au perindopril, apporte un bénéfice clinique plus important qu'une stratégie reposant sur l'aténolol, éventuellement associé à un diurétique, le bendroflumethiazide.

Au-delà du simple traitement de première intention, l'étude ASCOT-BPLA semble indiquer, d'une part, qu'il est utile de raisonner en termes de stratégie thérapeutique, et d'autre part, qu'il existe une stratégie plus efficace dans la prévention cardiovasculaire que l'association classique bêta-bloquant + diurétique jusqu'alors préconisée, en l'occurrence l'association d'un antagoniste calcique, l'amlodipine, et d'un IEC, le perindopril.

L'étude ASCOT-BPLA nous apprend que, chez un hypertendu âgé de plus de 60 ans ayant une PA antérieurement mal équilibrée et un risque cardiovasculaire élevé du fait de l'association à plusieurs autres facteurs de risque, le suivi d'un schéma thérapeutique simple et codifié reposant sur l'amlodipine, éventuellement associée au perindopril, avec une augmentation progressive des posologies, per-

met d'obtenir un contrôle tensionnel chez une majorité de patients et que cette stratégie est associée à une diminution significative des événements cardiovasculaires et de la mortalité totale.

■ SYNTHÈSE

Au total, l'amlodipine a été évaluée chez les hypertendus dans trois essais majeurs ayant permis trois avancées substantielles :

- l'étude ALLHAT a démontré que l'amlodipine était aussi sûre, vis-à-vis du risque coronaire, qu'un diurétique pour le traitement de l'hypertension artérielle,
- l'étude VALUE a démontré que l'amlodipine est plus adaptée qu'un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle du sujet de plus de 60 ans à risque cardiovasculaire élevé,
- l'étude ASCOT-BPLA a ouvert la voie vers la prise en compte de stratégies thérapeutiques mieux adaptées dans la prise en charge de l'hypertension artérielle où le traitement de première intention est l'amlodipine.

L'amlodipine a eu, avec ces trois essais, une évaluation sans précédent dans l'hypertension artérielle : cette molécule a ainsi été comparée directement à des groupes de patients recevant soit un diurétique (ALLHAT), soit un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (VALUE), ou encore un bêtabloquant (ASCOT-BPLA), avec un suivi moyen de 5 ans. Cette molécule a donc été évaluée directement dans des essais randomisés ayant inclus 58 752 patients, c'est-à-dire dans des essais dont le nombre est quasi équivalent à celui des 21 essais réalisés entre 1967 et 1995 (59 078 patients). Aucune autre molécule ne bénéficie d'un tel niveau d'évaluation dans l'hypertension artérielle.

Au terme de cette revue générale, l'amlodipine peut être considérée comme l'antagoniste calcique et même l'antihypertenseur le mieux évalué dans l'hypertension artérielle. Son rapport bénéfice/risque est le mieux apprécié et ce rapport largement favorable justifie son emploi large dans la prise en charge de l'hypertension, notamment chez le sujet de plus de 60 ans. ■